

EPILEPSIA CAUZATĂ DE NEUROCISTICERCOZA – PARTICULARITĂȚI CLINICE ȘI MANAGEMENT

Stanislav Groppa¹, Nadejda Gorincioi²

¹ membru corespondent al AŞ RM,
dr. hab. med., prof. univ.,
şef Catedră Neurologie, Neurochirurgie
şi Genetică Medicală, IMSP CNŞPMU,
Chişinău, Moldova
² medic-neurolog, IMSP CNŞPMU,
Chişinău, Moldova

Cele mai frecvente infecții care duc la dezvoltarea epilepsiei sunt: malaria, neurocisticercoza (NCC), tripanosomiaza americană, paragomoniaza și toxocaroză. Neurocisticercoza este printre cele mai răspândite neoparazitoze umane (conform raportului Secretariatului OMS A55/23 din 5.04.2002). Anual în lume se infectează aproximativ 50 mln. de persoane, iar alte 50000 sucombă prin această infecție [1].

Debutul neurocisticercozei este semnalat cel mai frecvent prin crize epileptice în cazul a circa 70-90% din pacienți [2]. Conform definiției formulate de Comisia de Epidemiologie și Prognostic a ILAE (1997), crizele epileptice definite de NCC se pot clasifica în: 1. Crize provocate (simptomatice, acute), datorate reacției inflamatorii a chisturilor localizate cortical/subcortical – forma tranzițională (faza coloidală și granulară II – III a viabilității parazitului); 2. Crize datorate compresiei mecanice prin chisturile cu cisticerci viabili (faza veziculară I) și prin calcificate (faza de calcificare IV).

Pacienții cu NCC produc câteva tipuri de paroxisme epileptice: a) crize epileptice parțiale simple; b) crize epileptice generalizate și c) crize epileptice parțiale simple cu generalizare secundară. Nu există o corelare certă între apariția leziunilor tisulare datorate cisticercului și severitatea epilepsiei. De exemplu, pacienții cu un calcificat intracerebral pot prezenta crize epileptice severe refractare la tratament, iar pacienții cu multiple chisturi sau calcificate pot să nu dezvolte crize.

În era pre-CT (tomografia computerizată) frecvența NCC în cadrul epilepsiei era estimată la 2,2-9,6% cazuri [3]. Datorită investigațiilor neuroimagistice moderne – CT/IRM (imageria prin rezonanță magnetică nucleară), incidența NCC a crescut până la 9-18,6% printre pacienții cu epilepsie [4, 5], iar studiile randomizate efectuate recent în una din țările latino-americane asupra pacienților cu epilepsie docu-

mentată imagistic susțin implicarea NCC în 30-50% din cazurile cercetate [6].

Proporția cazurilor de epilepsie asociată cu NCC depistate prin testul imunoserologic este mai mică decât proporția cazurilor de NCC depistată prin examen CT. Doar la 12% din pacienții epileptici îngrijiți în clinicile din Peru *T. Solium* a fost demonstrată serologic (prin testul ELISA sau EITB) [7]. În cazul leziunii inflamatorii solitare (SECTL) ambele teste sunt și mai neinformativ [8].

Studii recente au evidențiat rolul sistemului de histiocompatibilitate (HLA) în dezvoltarea leziunilor parenchimatoase în cadrul NCC [9]. S-a demonstrat o predominanță a antigenului de histiocompatibilitate HLA tip I la pacienții cu epilepsie datorată NCC. Aceste cercetări la nivel molecular-genetic au deschis un tărâm nou de explorări vizând predispoziția ereditară față de unele maladii, în special infecția (NCC) și epilepsia cauzată de NCC.

Până în prezent nu există studii bazate pe metode epidemiologice moderne asupra analizei factorilor asociați cu recidive sau remisie a crizelor epileptice la pacienții cu NCC. Prin urmare, este dificil de a stabili indicațiile specifice, doza și durata tratamentului cu preparate antiepileptice (AED).

În acest aspect ne-am propus ca scop evidențierea particularităților clinice, neurofiziologice, neuroimagistice și molecular-genetice pentru stabilirea diagnosticului și managementului maladiilor în cauză.

Materiale și metode:

Lotul de pacienți incluși în studiu a constituit persoane într-un diapazon larg de vârstă (între 16 și 77 ani). A fost examinat un lot de pacienții cu neurocisticercoză, cu și fără epilepsie, constituit din 60 de persoane, dintre care 34 alcătuiau grupul pacienților cu NCC și epilepsie.

A fost elaborată o cartă specială, care a fost completată pentru fiecare pacient în parte, în care au fost enumerate cele mai importante aspecte anamnestice, clinice, diagnostice și terapeutice, precum și evaluarea pacientului în dinamică.

Un rol important în monitorizarea pacienților cu NCC și crize epileptice l-a avut stabilirea morfologiei crizelor, factorilor precipitanți în declanșarea accesului, constatarea stării postictale a pacientului. Pe lângă evaluarea clinică a crizelor epileptice, au fost utilizate și procedee neurofiziologice – video-electroencefalografia digitală computerizată (video-EEG computerizată). Video-EEG computerizată a fost efectuată la aparatul *NicoletOne cEEG System*, utilizând metoda “sistemei 10-20” (propusă de Jasper, 1949). Pacienții au fost investigați prin EEG simplă, EEG cu deprivare de somn, EEG de lungă durată. Au fost vizualizate și comparate pattern-urile

electroencefalografice la pacienții cu NCC și la pacienții cu NCC și epilepsie.

Pentru aprecierea tabloului neuroimagic au fost efectuate principalele explorări diagnostice în NCC cum ar fi: tomografia computerizată (CT) și imagieria prin rezonanță magnetică nucleară (IRM). Tomografia computerizată a creierului a fost efectuată la *Computer Tomograf Spiralat Somatom Emotion 16 Slices* (firma „Siemens”). Prin CT cerebral au fost examinați toți pacienții incluși în studiu. O parte din ei au fost investigați repetat pentru a evalua procesul patologic în dinamică.

Imagieria prin rezonanță magnetică cerebrală s-a aplicat la pacienții cu NCC cu ajutorul aparatului *Magnetom-Open* (firma „Siemens”) și tehnicilor de înregistrare T1w-tse, T2w-tse, T2w-ge IR. IRM a fost utilizată preponderent pentru detectarea chisturilor intraparenchimatoase, intraventriculare și subarahnoidiene, a semnelor de degenerare chistică și a reacției perichistice inflamatorii, cauzate de neurocisticercoză.

Pacienții cu NCC au fost testați prin metoda specifică imunoenzimatică standardizată ELISA cu scopul determinării anticorpilor împotriva antigenilor parazitari ai *Taeniei Soleum* (*Taenia soleum IgG commercial diagnosis kit, Dietzenbach, Germany*). Metoda imunoenzimatică standardizată (ELISA) este larg aplicată datorită specificității (96%) și sensibilității (97%) înalte și tehnicii simple de efectuare.

Examenul molecular-genetic a inclus examinarea haplotipurilor sistemului de imunohistocompatibilitate (HLA) prin metoda analizei lungimilor fragmentelor restrictate (*RFLP-analysis*), constituită din 2 etape standarde. Studiile genetice au fost efectuate în cazul tuturor pacienților cu NCC (cu și fără epilepsie).

Rezultate și discuții

Rezultatele preliminare au evidențiat o predilecție de gen într-un raport echivalent de 1,39:1 (femei/bărbați). În procesul patologic sunt implicate persoane într-un diapazon larg de vârstă (între 16 și 77 de ani), cu o ușoară predominanță a celor cu vârsta cuprinsă între 45 și 55 de ani.

În tabloul clinic un rol important îl ocupă crizele epileptice și se atestă la cca 70% din cei afectați. Conform clasificării ILAE, cel mai întâlnit tip de crize îl constituie cele epileptice simple cu generalizare secundară (30%), de asemenea, crizele epileptice parțiale simple (26,5%). Crizele parțiale simple au fost constituite din crize parțiale simple motorii (42%), senzitive (26%), vegetative (26%) și psihice (5%).

La majoritatea pacienților examenul prin CT relevă forma inactivă a viabilității parazitului (90,7%), doar în 9,3% se depistează forme mixte de leziuni:

tranzițională+inactivă. Leziuni tisulare vizualizate prin examenul CT în număr de până la 5 s-au depistat în 72,1% din cazuri, peste 5 leziuni aveau 27,9% din pacienți. Nu s-a demonstrat posibilitatea vreunei corelări semnificative între procesul de viabilitate a parazitului, numărul de leziuni reperate CT și prezența sau absența crizelor epileptice. Analiza rezultatelor investigațiilor imagistice a constatat prezența unei afectări topografice selective a implicării substanței corticale. În 57 de cazuri leziunile tisulare au fost localizate în regiunea fronto-parietală, în 28 de cazuri – în structurile temporale profunde. Acest fenomen se datorează, probabil, vascularizării sporite a acestor regiuni. Cel mai rar leziunile s-au angajat în regiunea occipitală – doar în 10 cazuri.

Analizele traseelor EEG la pacienții cu NCC au permis relevarea modificărilor, în special în grupul pacienților cu NCC ce dezvoltă crize epileptice – 40% prezentau grafoelemente paroxistice epileptiforme și doar 3,3% aveau schimbări nespecifice pentru epilepsie. Corespondența datelor clinice, EEG și CT s-a atestat în 63,3% cazuri, la alte 13,3% acestea erau în completă discordanță. Disonanța parțială a datelor clinice cu datele EEG s-a constatat la 20% pacienți, iar a semiologiei ictale cu datele CT – în 16,6% din cazuri. Această ultimă discordanță se poate explica prin răspândirea crizei spre cortex prin așa-numitele zone mute.

A fost inițiat un studiu genetic pentru relevarea fondului, predispoziției ereditare de dezvoltare a epilepsiei la pacienții cu NCC. Se cunoaște, de asemenea, că sistemul de histiocompatibilitate HLA este unul individual și cu particularități specifice pentru o populație anumită. S-a emis ipoteza, conform căreia variațiile sistemului HLA pot determina riscul infecțiilor intracraniene. În studiul dat a fost demonstrată prezența mai frecventă a haplotipurilor HLA DQB1 0201 la pacienții cu epilepsie și NCC, ceea ce presupune o predispoziție ereditară față de dezvoltarea epilepsiei și nu toți pot face crize epileptice.

A fost formulat un algoritm de cercetare diagnostică complexă a pacienților suspecți de NCC ce include:

- teste de laborator (analiza generală a sângelui, biochimia sângelui, spectrul imunoglobulinelor serice, coprograma, analiza LCR și a sângelui pentru prezența anticorpilor specifici prin metoda imunoenzimatică ELISA) în vederea stabilirii prezenței și activității parazitului în organismul uman;
- cercetarea neuroimagică (CT/RMN) pentru determinarea gradului și nivelului de afectare (localizarea, numărul de leziuni, dimensiunile, tipul și viabilitatea parazitului);
- examenul neurofuncțional (EEG) pentru evaluarea pattern-ului caracteristic în caz de crize epileptice;

- examenul oftalmologic pentru excluderea localizării intraoculare a parazitului;
- examenul general (ultrasonografia organelor abdominale, radiografia cutiei toracice, radiografia muşchilor coapsei şi gambei) pentru evidenţierea răspândirii procesului.

Au fost modelate şi schemele de tratament pentru NCC activă parenchimatooasă şi cea mixtă parenchimatooasă-meningiană, utilizând terapia specifică antihelmintică după schema modernă (3 doze a câte 25 mg/kg cu un interval de 2 ore între ele, cura de o zi) + terapia cu doze mici de steroizi (pe parcursul utilizării terapiei antihelmintice şi 1-2 săptămâni după finisarea ei), pentru evitarea leziunilor tisulare suplimentare.

Tratamentul cu DAE s-a dozat în funcţie de tipul crizelor prezente şi conform masei corporale a pacientului. Examenul prin EEG a fost utilizat ca investigaţie ce confirmă sau infirmă eficacitatea DAE utilizate.

Concluzii.

1. Neurocisticercоза este o problemă reală în Republica Moldova, constituind o cauză a epilepsiei simptomatice.

2. Există o predilecţie a sexului feminin pentru NCC.

3. Crizele epileptice se prezintă ca simptomul predominant în 70% cazuri (crize parţiale/generalizate).

4. Examenul neuroimagic a evidenţiat la majoritatea pacienţilor faza IV, terminală, de creştalcalcificare a dezvoltării parazitului cu prevalenţa leziunilor imagistice multiple.

5. Examenul EEG a relevat leziuni epileptiforme la 40% din pacienţii cu NCC şi epilepsie.

6. Se pare că anumite haplotipuri ale sistemului HLA predispun dezvoltarea epilepsiei pe fond de neurocisticercозă.

7. Managementul maladiilor se efectuează în relaţie cu tabloul clinic şi paraclinic individual.

Bibliografie

1. Oscar H. del Brutto. *Neurocysticercosis*. Seminary of Neurology, 2005, 25 (3): 243-251.
2. Carpio A., Hauser W.A. *Epilepsy in the developing world*. Curr Neurol Neurosci Rep. 2009 Jul;9(4):319-26.
3. Mahajan R.C., Chopra J.S., Chitkara N.L. *Comparative evaluation of indirect haemagglutination and complement fixation tests in serodiagnosis of cysticercosis*, Indian J Med Res. 1975 Jan; 63(1):121-5.
4. Teitelbaum GP et al. *MR imaging of neurocysticercosis* AJR Am J Roentgenol. 1989 Oct; 153(4):857-66.
5. Suss R.A., Maravilla K.R., Thompson J. *MR imaging of intracranial cysticercosis: comparison with CT and anatomicopathologic features*. AJNR Am J Neuroradiol. 1986 Mar-Apr; 7(2):235-42.
6. Sotelo J., Del Brutto O.H. *Review of neurocysticercosis*. Neurosurg Focus. 2002 Jun 15;12(6):e1.

7. Garcia H.H., Gonzalez A.E., Rodriguez S., Gonzalez G., Llanos-Zavalaga F., Tsang V.C., Gilman R.H.; *Grupo de Trabajo en Cisticercosis en Perú. Epidemiology and control of cysticercosis in Peru*. Rev Peru Med Exp Salud Publica. 2010 Oct-Dec;27(4):592-7.

8. Nandhagopal R., *Solitary cerebral cysticercus granuloma*. Sultan Qaboos Univ Med J. 2011 Feb;11(1):119-21.

9. Jain S., Padma M.V., Kanga U. et al. *Human leukocyte antigen studies in Indian probands with seizures associated with single small enhancing computed tomography lesions and seizure types in their family members*. Journal of Epilepsy, 1997, 10:55-61.

10. Nadejda Aleinikov-Gorincioi „*Paternalul genetic al sistemului HLA la pacienţii cu epilepsie cauzată de neurocisticercозă*”. „Inginerie genetică şi biotehnologii moderne”. Materialele Simpozionului al II-lea Naţional cu participare Internaţională. 2002, 24-25 Octombrie, pp. 89-91.

11. N. Gorincioi, St. Gropă. *Correlation between clinical and radiological findings in patients with neurocysticercosis in a Moldavian population*. European Journal of Neurology. Abstracts of the 12th congress of EFNS, 2008, August, 15 (Suppl.3), 310.

Rezumat

Infecţiile sistemului nervos central (SNC), ce implică riscul de apariţie a epilepsiei, pot fi cauzate de un larg spectru de agenţi virali, bacterieni, protozoare, fungi, helminţi. Neurocisticercоза (NCC), conform OMS, este printre cele mai răspândite neoparazitозе umane şi este o cauză a epilepsiei simptomatice. Studiul de faţă pune în evidenţă particularităţile clinice, neuroimagistice, neurofiziologice şi molecular-genetice ale epilepsiei datorate NCC.

Summary

Central nervous system infections, which imply a risk for epilepsy, can be caused by a large number of viral, bacterial, protozoa, mycotic and helminth agents. NCC is the most frequent parasitic infection and a cause of symptomatic epilepsy. This study shows clinical, neuroimaging, neurophysiological, and molecular-genetic peculiarities of epilepsy due to neurocysticercosis.

Резюме

Инфекции центральной нервной системы, увеличивающие риск развития эпилепсии, могут быть вызваны множественными вирусными, бактериальными, протозойными, грибковыми и гельминтными возбудителями. Нейроцистицеркоз считается одной из самых частых паразитозов головного мозга и одной из причин симптоматической эпилепсии. Данная работа показывает клинические, нейровизуализационные, нейрофизиологические и молекулярно-генетические особенности эпилепсии вызванной нейроцистицеркозом.